Aus der Universitäts-Nervenklinik Marburg (Lahn)
Direktor: Professor Dr. E. Kretschmer.

Feinere Liquorveränderungen bei zerebral-organischen Affektionen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
Gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät der Phillipps-Universität
zu Marburg

vorgelegt von

Waldemar Hillebrand
aus Lüttringhausen (Rhld.)

Marburg 1936

R. Friedrich's Universitäts-Buchdruckerei (Inhaber Karl Gleiser) Marburg/Lahn

Angenommen von der medizinischen Fakultät der Universität Marburg
am 13. 10. 1936.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Professor Dr. F. Kretschmer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Schon im Beginn der Liquorforschung war man bestrebt, die bei den verschiedenen Erkrankungen des Gehirns erhobenen Liquorbefunde zusammenzustellen und dadurch empirisch die für die einzelnen Krankheitsbilder charakteristischen Liquorveränderungen herauszustellen und der klinischen Diagnostik dienstbar zu machen.

Ueberall da, wo eine cerebral-organische Schädigung vorliegt, können sich im Liquor Veränderungen finden. Welcher Art diese Veränderungen sind, hängt im wesentlichen ab von der Art des krankhaften Prozesses. Handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung der Meningen oder des Gehirns, so richtet sich der Befund nach der Art der Erreger, der Lokalisation und Ausdehnung des Prozesses und nach der Reaktionsweise des Organismus auf diese Schädigung. Sehr schnell ist man zu einem typischen Verhalten des Liquors bei gewissen Erkrankungen des Gehirns gekommen; so zeigen uns die Liquorbefunde der typischen, unbehandelten Paralyse und jene der typischen, unbehandelten Lues cerebri zwei scharf umrissene Syndrome, die in der Lage sind, pathognomonische und für die pathologische Anatomie wichtige Hinweise zu geben (Kafka, Kaltenbach). Ebenso hat der meningitische Liquor eine Reihe von Eigentümlichkeiten, die ihn scharf absetzen von anderen Liquortypen (Ambrus). Eben weil bei den syphilitischen und meningitischen Erkrankungen die deutlichsten Ergebnisse erzielt wurden, traten diese liquordiagnostisch in den Vordergrund. Erst die Einführung neuerer Untersuchungsmethoden und eine genauere Analyse des Liquors ergab auch bei den meisten nichtsyphilitischen und nichtmeningitischen, organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems Abweichungen, die allmählich eine gewisse Gruppierung ermöglichten.

Wenn wir auch erst am Anfang einer genaueren Erforschung dieses Gebietes stehen, so wissen wir doch sicher, daß jede entzündliche Erkrankung des Gehirns oder seiner Häute mit einer Vermehrung des Eiweißes und der Zellen einhergeht. Als oberste Grenze des normalen Eiweißgehaltes

rechnen wir 2 Teilstriche nach der Nissl'schen Bestimmung, was ungefähr einem Gehalt von 40 mg% entspricht. Normale Zellzahl gilt bis 8/3 Zellen im cmm, jedoch bezeichnen wir erst einen Gehalt von 15/3 Zellen im cmm als pathologisch.

In dieser Arbeit soll festgestellt werden, ob sich irgendwelche, gesetzmäßig wiederkehrende Liquorveränderungen bei gewissen, sonstigen cerebral-organischen Erkrankungen nachweisen lassen und ob diese differentialdiagnostisch irgendwie zu verwerten sind. Folgende Krankheitsbilder wurden berücksichtigt:

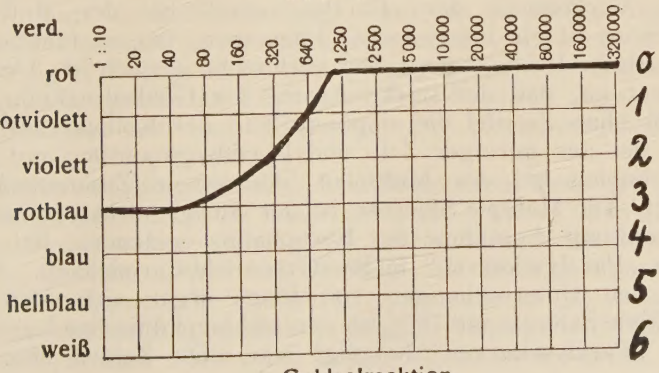
Encephalitis epidemica,
Multiple Sklerose,
Tumor cerebri,
Arteriosklerosis cerebri,
Schizophrenie und
Epilepsie.

Bereits 1922 wies Eskuchen darauf hin, daß man ganz allgemein bei Liquorbefunden folgende 4 Hauptphänomene zu beachten habe: Zell-, Eiweiß-, Zuckervermehrung und Ausfall der Kolloidreaktionen. Dies speziell auf die Encephalitis edidemica angewandt, fand er: eine Zellvermehrung bei 60% der akuten, und 9% der chronischen Fälle, eine Eiweißvermehrung bei 77,5% der akuten, und 72,7% der chronischen Fälle, eine Zuckervermehrung bei 82,5% der akuten, und 63,6% der chronischen Fälle, einen positiven Ausfall der Kolloidreaktionen bei 57,5% der akuten, und 18% der chronischen Fälle. Auf Grund dieser Ergebnisse bezeichnet Eskuchen als typisch für die Encephalitis epidemica: mäßige Zellvermehrung von lymphocytärem Charakter, mäßige Eiweißvermehrung, die nicht immer in gleichem Maße vorhanden ist wie die Zellvermehrung. Eskuchen spricht in diesem Zusammenhang von der „cyto-albuminischen Dissoziation". Unumstritten und recht typisch ist für die Encephalitis epidemica die Erhöhung des Liquorzuckers, sowohl in den akuten als auch in den subakuten Stadien, wo man sie sich durch unmittelbare entzündliche oder toxische Reizung des Claude-Bernard'schen Punktes in der Gegend des 3. Ventrikels entstanden denkt (Blum). Bei der Goldsolreaktion findet sich gewöhnlich eine kleine Zacke im Anfangsteil der Kurve, ähnlich wie bei der Lues cerebri (Schmitt bei 50% der Fälle). Im allgemeinen ist jedoch der Ausfall der Goldsolreaktion nicht einheitlich, so beschrieben Stern und Pönsgen,

Greenfield und Carmichael „Paralysekurven", auch Eskuchen fand bei 62 Liquoren 2mal solche Kurven. Dagegen bestreitet Mc Intyre das Vorkommen der Paralysekurven bei der Encephalitis epidemica.

Unter sieben speziell auf ihren Liquor untersuchten Fällen von Encephalitis epidemica wiesen 4 erhöhte Zellzahlen, 3 erhöhten Eiweißwert auf, wobei nicht in allen Fällen neben einer Zellvermehrung gleichzeitig eine Eiweißvermehrung bestand. Zuckerbestimmung wurde in 4 Fällen durchgeführt und in allen 4 Fällen war der Liquorzucker erhöht. Das Ergebnis der Goldsolreaktion war nicht sehr eindrucksvoll. In 3 Fällen fand sich eine kleine, im Anfangsteil gelegene Kurve, die bei einer Verdünnung von 1 : 80 bis ins Rotviolette reichte. Einmal erhielten wir eine Goldsolkurve, die im Rotblauen anfing, langsam anstieg, so daß bei einer Verdünnung von 1 : 1250 keine Verfärbung der roten Goldsollösung mehr vorhanden war. (Siehe Abb. 1). In den restlichen 2 Fällen ließen sich im Liquor der Encephalitiker keine pathologischen Veränderungen feststellen, wobei darauf hingewiesen sei, daß auch Kafka, Demme und andere Autoren die fehlenden Liquorveränderungen in einem geringen Prozentsatz hervorheben. Daraus ergibt sich, daß die Liquorbefunde bei der Encephalitis kaum differentialdiagnostische Bedeutung haben, da sie zu wenig spezifisch sind, und da keine durchgängigen Gesetzmäßigkeiten auftreten. Immerhin ist die mäßige Lymphocytose, die geringe Eiweißvermehrung, die Zuckererhöhung und der positive Ausfall der Goldsolreaktion gewöhnlich vorhanden.

Abb. 1.



Goldsolreaktion.

Ueber die Liquorveränderungen bei der Multiplen Sklerose ist in neuerer Zeit viel gearbeitet worden. Die Ergebnisse sind mannigfaltig und zum Teil verschieden. Einmal liegt der Grund dieser abweichenden Befunde an der wechselnden Beteiligung des Gehirns und seiner Häute bei dieser Erkrankung, zum anderen liegt es an der verschiedenen Beurteilung dessen, was ein normaler und was ein pathologischer Liquor ist. Ein Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Autoren ist also nicht ohne weiteres möglich. So fanden Plaut und Wexberg nur in 50%, Rogers in 75%, Demme in 88%, Sternberg in 90% der Multiple Sklerosefälle Liquorveränderungen. Bei den meisten Autoren findet sich eine Zellvermehrung wechselnden Grades, eine Eiweißvermehrung, nach Plaut höchstens 75 mg%, zirka 3,5 Teilstriche nach Nissl, und deutliche Ausfälle der Kolloidreaktionen nach dem „Lues- bis Paralysetyp" (Kafka, Plaut, Greenfield-Carmichael). Zuckervermehrung wurde nur selten beobachtet (Demme, Kafka). Nach Greenfield-Carmichael, die über 250 Sklerotiker-liquoren berichten, war bei 24,8% die Zellzahl normal, bei 54% betrug sie bis 15/3 Zellen, in den restlichen 21,2% mehr als 15/3 Zellen im cmm. Der Eiweißgehalt war bei 92,4% normal, während die Goldsolreaktion nur in 6,8% negativ war. Auch andere Autoren weisen darauf hin, dass die positive Goldsolkurve von allen Liquorveränderungen am häufigsten vorhanden ist (Wexberg). Ueber das Kurvenprofil bei der Goldsolreaktion existieren verschiedene Angaben. Es können bei der Multiplen Sklerose alle Formen vorkommen, vom normalen Befund bis zur Paralysekurve (Plaut, Leitner, Greenfield-Carmichael, Picht). Das Vorkommen der „Paralysekurve" bei der Multiplen Sklerose ist ein interessantes Phänomen, dessen funktionell-genetische Erklärung zur Zeit noch nicht möglich ist. Demme nimmt an, daß der starke Ausfall der Goldsolreaktion, die wohl ohne Zweifel die empfindlichste der Kolloidreaktionen ist, bei nur geringer Zell- und Eiweißvermehrung mit dem Myelinblau bei der Multiplen Sklerose in Zusammenhang steht. Die Multiple Sklerose ist der einzige nichtsyphilitische Prozeß mit Ausnahme der Encephalitis epidemica, bei dem man „Paralysekurven" findet (Greenfield-Carmichael). Auch bei den Untersuchungen von Plaut ergab sich, daß die Multiple Sklerose mit 70% bei den nichtsyphilitischen Liquoren mit „Paralysekurven" beteiligt war. Die Zahlen über die

Häufigkeit der „Paralysekurve“ bei der Multiplen Sklerose stimmen im wesentlichen überein, so geben Rogers 25%, Wexberg 20%, Schmitt 22% an. Picht berichtet über 69 Fälle von Multipler Sklerose und fand bei 24% eine Eiweißvermehrung, bei 50% betrug die Zellzahl mehr als 8/3 in cmm. Bei 82% war eine positive Goldsolkurve nachweisbar und zwar bei 56% stark positiv nach dem „Luesbis Paralysetyp“ hin. Es besteht jedoch nicht immer ein Parallelismus zwischen der Zellzahl und dem Grad der Ausflockung (Haug). Picht beobachtete bei 21% der Fälle Kurven vom „Paralysetyp“, 66666311. Nur bei 5% waren im Liquor keine pathologischen Befunde festzustellen.

Unsere Untersuchungen, die sich weitgehend mit den Ergebnissen von Picht decken, erstrecken sich auf 76 Fälle von Multipler Sklerose. Bei 51% waren die Eiweißwerte erhöht, bei 63% fanden sich mehr als 8/3 Zellen im cmm, bei 50% bestand eine Pleocytose von mehr als 15/3, bei 30% sogar eine Pleocytose von mehr als 30/3 Zellen im cmm. Bei 86% unserer Fälle zeigte die Goldsolreaktion Abweichungen von der Norm. „Paralysekurven“ traten bei 26% der beobachteten Fälle auf. 2mal ergab sich eine Paralysekurve bei sonst vollständig normalem Liquor. Auch bei unseren Untersuchungen stellte es sich heraus, daß die Goldsolreaktion am häufigsten verändert ist, wobei betont sei, daß wir eine kleine Zacke, die bis ins Rotviolette hineinragt, bei sonst normalem Befund nicht als positiv zu bezeichnen pflegen. Absolut negative Ergebnisse, d. h. normale Zell- und Eiweißwerte, keinerlei Verfärbungen der Goldsollösung, keine Zuckervermehrung fanden wir bei 9% der Fälle. Eine Zuckerbestimmung wurde in 14 Fällen durchgeführt, dabei stellte es sich heraus, daß 4 Liquoren mehr als 70 mg% Zucker enthielten. Nach Kafka, der den normalen Zuckergehalt des Liquors mit 40—70 mg% angegeben hat, bedeutet das eine Erhöhung. Der Höchstwert wurde einmal mit 77 mg% erreicht.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten kann die Abgrenzung der Multiplen Sklerose dem Tumor Cerebri gegenüber bereiten, wenngleich auch Nonne nachweisen konnte, daß der Liquor bei Tumoren, die die Liquorpassase stark behindern, sehr eiweißreich ist, während die Zellzahl meist normal bleibt (albumino-cytologische Dissoziation). Kafka beobachtete auch Fälle ohne direkte Blockade, bei denen der

Liquor auch einen vermehrten Eiweißgehalt besaß. Eine stärkere Zellvermehrung im Liquor spricht für entzündliche Genese des komprimierenden Prozesses. Die Zellvermehrung bei Tumoren hält sich in der Regel in noch bescheideneren Grenzen als bei der Multiplen Sklerose. Plaut berichtet jedoch auch von 2 Fällen, in denen er mehr als 100/3 Zellen in cmm fand bei gleichzeitig vorhandener „Paralysekurve". Die Höhe des Gesamteiweiß beträgt im allgemeinen mehr als bei der Multiplen Sklerose. So ergab sich bei 6 Fällen von 10 eine Eiweißsteigerung bis 200 mg% — entspricht 10 Teilstrichen nach Nissl —, während bei 2 von 10 Liquoren nur bis 75 mg% Gesamteiweiß vorhanden war bei gleichzeitig ausgefällter Paralysekurve (Plaut). Der Ausfall der Kolloidreaktionen entspricht im wesentlichen den Eiweißwerten, und zwar wird er bedingt durch das Verhältnis des Globulins zum Gesamteiweiß (Schmitt). Je mehr Globulin in einem Liquor enthalten ist, desto deutlicher kommt es zur Ausflockung der Goldsolreaktion, wobei nach Schmitt die Albumine einen Flockungsschutz bilden. Tritt der Albumingehalt weit hinter dem des Globulins zurück, so erfolgt eine Ausflockung in den ersten Röhrchen, es entsteht auf diese Weise im extremsten Fall das Bild der Paralysekurve. Je mehr Albumin dagegen im Liquor entsteht, desto weiter ist die Kurve nach rechts gelagert nach Art der „Meningitis-Kurve". Das Flockungstief wird demnach durch den Albuminschutz von links her beeinflußt (Schmitt). Nach Lange, der 1912 die Goldsolreaktion angab, hat diese für die Liquoruntersuchung folgende Bedeutung: 1. bestimmt sie den Prozentsatz Gesamteiweiß durch die Stärke und Breite des Ausflockens, 2. bestimmt sie das Verhältnis der Globuline zu den Albuminen durch den Ort des Flockungsmaximums. Nach der Meinung anderer Autoren besteht jedoch keine direkte Abhängigkeit zwischen der Goldsolreaktion und der Eiweißrelation, auch steht die Höhe des Eiweißquotienten in keiner Beziehung zur Lage der Flockungszone (Haug), vielmehr ist der Wert der spezifischen Eiweißart von maßgeblicher Bedeutung für den Ausfall der Goldsolkurve (Demme). Im allgemeinen handelt es sich bei Tumoren um eine relativ stärkere Vermehrung der Albumine, so daß der Eiweißquotient klein bleibt. Wir finden deshalb neben fehlenden Ausfällen in der Mehrzahl der Fälle kleinere oder größere Zacken im Anfangsteil der Kurve oder sogar „Rechtskurven".

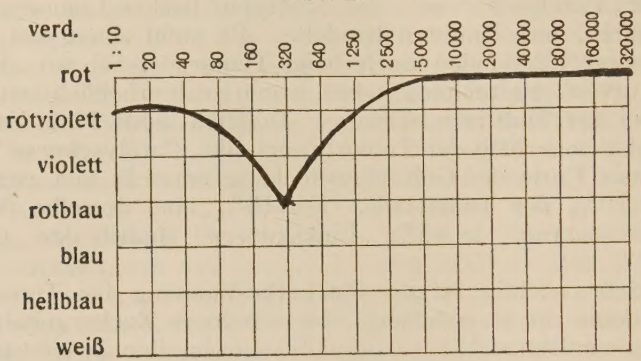
Wenn man die verschiedensten Möglichkeiten der Genese eines Tumors beachtet, wird man mit Plaut der Meinung sein müssen, daß sich gelegentlich alle Formen von Kurven feststellen lassen. Plaut fand sogar, daß es sich bei 15% seiner „Paralysekurven", die nichtsyphilitischen Liquoren entstammten, um Tumoren handelte. Es steht somit fest, daß wir unter Umständen auch beim Tumor cerebri mit „Paralysekurven" zu rechnen haben, wenn auch erheblich seltener als bei der Multiplen Sklerose. Zugleich meist Plaut darauf hin, daß innerhalb der Tumorgruppe die „Paralysekurve" die seltenste Form der Goldsolausflockung darstellt und zwar in etwa 10% der Tumorfälle. Bei 15% fand derselbe Autor „Rechtskurven", in 45% „Linkskurven" ähnlich der „Lueszacke".

Sehr wichtig ist die Zuckerbestimmung bei Tumoren. Hier kann die Feststellung von erhöhtem Zuckergehalt bei normalem Blutzucker — deshalb sollte in allen Zweifelsfällen beides bestimmt werden — von größter Bedeutung sein (Blum). Es sprechen jedoch normale Zuckerwerte nicht gegen Tumor.

Unsere Beobachtungen erstrecken sich auf 87 Tumorfälle. Eine Eiweißvermehrung fand sich bei 59,8%, eine Zellerhöhung bei 40,7%, eine positive Goldsolreaktion bei 73,6%. Zuckerbestimmung wurde bei 37 Fällen durchgeführt, bei 65% war der Zuckergehalt des Liquors erhöht, einmal bis 96 mg%. Normale Zell- und Eiweißzahlen ergaben sich bei 35,6% der Fälle, bei 62% dieser negativen Befunde war jedoch eine kleine, uncharakteristische Goldsolkurve vorhanden, die unter diesen Umständen noch in den Bereich des Normalen fällt. Bei 33,3% der Gesamtfälle war eine isolierte Eiweißvermehrung nachweisbar. Kurven, wie wir sie als typisch für die progressive Paralyse bezeichnen, beobachteten wir bei 2,3% der Fälle. 20,7% unserer Fälle wiesen eine „Rechtskurve" auf, d. h. das Flockungstief lag bei einer Verdünnung von 1 : 320 und zwar stieg die Kurve langsam ab bis zum Maximum, das in den meisten Fällen bis ins Rotblaue reichte und stieg dann wieder hoch (Abb. 2). Bei 17,2% ergab sich eine links gelagerte Kurve, bei denen das Maximum bei 1 : 80 bis 1 : 160 lag. 33,3% zeigten die oben angegebenen Kurven, die allein nicht als pathologisch zu verwerten sind. Keine Verfärbung der Goldsollösung erhielten wir bei 26,4% unserer Fälle.

Differentialdiagnostisch können diese veränderten Zell-, Eiweiß- und Goldsolwerte immer nur in engster Verbindung mit dem klinischen Bild gedeutet werden, jedoch ergeben

Abb. 2.



Goldsolreaktion.

sich interessante Verhältnisse, die in nachstehender Tabelle deutlicher gezeigt werden sollen, gerade was die Steigerung der Zell- und Eiweißzahlen bei Tumor und bei Multipler Sklerose angeht.

Liquor enthielt:	bei Tumor: 87 Fälle	bei M. S. 76 Fälle
30 bis 50/3 Zellen im cmm	bei 4,6%	bei 14,4%
mehr als 50/3 Zellen im cmm	bei 9,2%	bei 13,1%
4 bis 8 Teilstriche Eiweiß nach Nissl	bei 24,1%	bei 19,7%
8 bis 12 Teilstriche Eiweiß nach Nissl	bei 7 %	bei 1,3%
mehr als 12 Teilstriche Eiweiß nach Nissl	bei 7 %	—

Aus dieser Tabelle geht eindeutig hervor, daß bei Tumoren die Eiweißwerte zum Teil erheblich höher liegen als bei der Multiplen Sklerose, hingegen tritt die Vermehrung der Zellen bei Tumoren gegenüber der bei Multipler Sklerose stark zurück, was doch in einer gewissen Weise liquordiagnostische Bedeutung besitzt.

Da sich bei der Arteriosklerosis Cerebri weder Stauungs- noch eigentlich entzündliche Erscheinungen finden, so ist es nicht merkwürdig, daß der Liquor keine entzündlichen Veränderungen zeigt. Greenfield-Carmichael fanden eine leichte Eiweißvermehrung, besonders dann, wenn eine Erkrankung der Gefäße und des Plexus vorlag. Auch Kafka wies mit Hilfe seiner Eiweißrelation nach, daß es bei der cerebralen Arteriosklerose fast immer zu einer Vermehrung der Eiweißkörper kommt, wobei er Höchstwerte von 80 mg% angibt, was ungefähr 4 Teilstrichen nach Nissl entspricht. Die Zellzahlen übersteigen in den meisten Fällen die normalen Werte nicht, jedoch wird auch gelegentlich eine leichte Pleocytose beobachtet (10 bis 15/3 Zellen in cmm nach Demme). Der Ausfall der Goldsolreaktion ist ein vollkommen unspezifischer, häufig finden sich kleine Linkszacken, die liquordiagnostisch in keiner Weise verwertbar sind, insbesondere gestatten sie keine Abgrenzung der gefäßgebundenen Hirnprozesse gegenüber dem Tumor cerebri. Die Zuckererhöhung ist abhängig von einer Drucksteigerung oder von erhöhten Blutzuckerzahlen. Diagnostisch ist durch einen eventuell vorhandenen erhöhten Liquorzucker nichts gewonnen.

Wir beobachteten 35 Fälle mit cerebraler Arteriosklerose. Ueberhaupt keine Veränderungen ergaben sich bei 54,4%, eine Eiweißvermehrung war bei 20% der Fälle nachweisbar und zwar deckt sich unser Höchstwert mit dem von Kafka angegebenen. Eine leichte Pleocytose war bei 25,7% vorhanden, die höchste Zellzahl enthielt einen Liquor mit 20/3 Zellen. Bei 25,7% unserer Fälle ließen sich Verfärbungen der Goldsollösung feststellen, die zum Teil als „Rechtskurven" imponierten (ungefähr 50%). Ihr Flockungstief befand sich bei einer Verdünnung von 1:320 und erstreckte sich bis ins Violette, ähnlich wie bei der Tumorkurve. Bei den übrigen Liquoren fanden sich zwar kleine Ausfällungen der Goldsollösung, zum Teil bis ins Rotviolette reichend, die aber keine diagnostische Bedeutung besitzen.

Ob sich bei einer Gehirnblutung Liquorveränderungen entwickeln, ist abhängig davon, ob ein Durchbruch in das Ventrikelsystem erfolgt ist, dann ist der Liquor meist blutig, sehr eiweiß- und zellreich. Diese reaktive Zellvermehrung ist das erste Zeichen dafür, daß Blut in den Liquor gelangt ist (Franchini). Goldsolkurven liegen rechts wie bei der Meningitis. Wirkt dagegen die Blutung als Tumor, so kann

der Liquor wie bei einem Tumor verändert sein. Wurde das Liquorsystem nicht von der Blutung betroffen, so finden sich nur geringe, zum Beispiel wie bei der cerebralen Arteriosklerose, oder überhaupt keine Liquorveränderungen. Der Blutzucker kann vorübergehend den Liquorzuckerwert steigern (Kafka).

Bei uns gelangten Liquoren von 3 Apoplektikern zur Beobachtung. Einer zeigte deutliche Rechtskurve — 0/1 0/1 0/1 0/1 2 2 2 0, eine Eiweißvermehrung von 10 Teilstrichen Eiweiß (Nissl) und eine Pleocytose von 441/3 Zellen. Ein Liquor wies eine Linkskurve auf, wie sie bei der Lues cerebri gefunden wird, 11233320, enthielt 3 Teilstriche Eiweiß (Nissl) und 7/3 Zellen. Bei dem dritten Liquor fand sich bei normalem Eiweiß- und Zellwert lediglich eine kleine Goldsolzacke, die bei einer Verdünnung von 1 : 80 bis ins Violette reichte. Wenn auch diese Ergebnisse keine bindenden Schlüsse zulassen, da sie ein zu geringes Material umfassen, so findet man doch die oben angedeuteten Möglichkeiten einer Liquorveränderung durch eine Hirnblutung sehr demonstrativ bestätigt. Bei dem ersten Fall handelte es sich sicher um einen massiven Einbruch in das Liquorsystem, bei dem zweiten mehr um eine Tumorwirkung durch ein entstandenes Hämatom ohne direktes Eindringen von Blut in den Liquor. Das dritte Ergebnis läßt am ehesten an eine kleine Blutung denken, die nur Veränderungen im Sinne einer cerebralen Arterisklerose gesetzt hat.

Wenn man schon der Meinung ist, daß es sich bei der Epilepsie und der Schizophrenie zwar um Geisteskrankheiten handelt, aber um solche, bei denen ein cerebral-organischer Prozeß vorliegt, so wird man auch gelegentlich mit Liquorveränderungen rechnen können (Kafka). In einer Reihe von Schizophreniefällen fand Kafka eine leichte Eiweißvermehrung, während andere Fälle völlig normale Werte enthielten, wieder andere Fälle wiesen auffällig wenig Eiweiß auf. Die 100%igen Ergebnisse speziell bei der Goldsolreaktion (Golant-Ratner) sind nicht geeignet für die Untersuchung der Schizophrenie, da sie zu vieldeutig sind (Kaltenbach). Bei etwa 18% seiner Fälle konnte Kaltenbach „Lueszacken" feststellen, einmal ergab sich eine Zellzahl von 12/3 Zellen im cmm bei gleichzeitig vorhandener „Paralysekurve", so daß der Autor an die Wahrscheinlichkeit denkt, es könnte sich in diesem Fall um einen encephalitisähnlichen

Prozeß handeln mit schizophrenieartigem Symptombild. Ob der schizophrene Krankheitsprozeß wirklich, wenn auch nur selten, zu einer solch massiven Liquorveränderung zu führen vermag, die sich in der Entstehung einer „Paralysekurve" auswirkt, wird man nicht mit Sicherheit beurteilen können. Plaut meint, man müßte daran denken, ob es sich nicht um atypische Formen einer Multiplen Sklerose handelt, bei denen schizophrenieartige Zustandsbilder im Vordergrund stehen. Eine positive Goldsolkurve ist fast immer nur dann vorhanden, wenn gleichzeitig der Eiweißgehalt vermehrt ist. Eine Zellvermehrung ist bei der Schizophrenie weitaus seltener als eine geringe Eiweißerhöhung (Demme bei 11 % Pleocytose, bei 48 % gesteigerte Eiweißwerte). Die Zuckerzahlen werden meist als normal angegeben, jedoch wird auch gelegentlich von Erhöhung berichtet.

Von unseren Schizophreniekranken gelangten 29 zur Punktion. Wenn sich auch unsere Ergebnisse nicht ganz mit denen anderer Autoren decken, so war doch bei 10,3 % eine Eiweißvermehrung festzustellen, dagegen sahen wir immerhin bei 61 % unserer Fälle eine geringe Pleocytose. Auffallend war weiterhin, daß wir bei 5 Liquoren einen Eiweißgehalt von 1/4 bis 1/2 Teilstrichen (Nissl) fanden, was einem Gehalt von 5—10 mg % entspricht. Auch Kafka hebt die gelegentlich bei der Schizophrenie vorkommende Eiweißerniedrigung besonders hervor. Eine Zuckerbestimmung führten wir bei 4 Fällen durch, ohne daß sich eine wesentliche Erhöhung des Liquorzuckers ergab. Gleichzeitig mit einer Eiweißvermehrung war in der Regel eine kleine, unspezifische Goldsolkurve vorhanden; einmal beobachteten wir einen Fall, der bei einem Zellgehalt von 5/3 in cmm eine Ausfällung der Goldsolkurve aufwies, wie wir sie eigentlich nur bei der progressiven Paralyse und Multiplen Sklerose erwarten.

Praktische Bedeutung haben die Befunde bei der Schizophrenie insofern, als positive Ergebnisse differential-diagnostisch für Schizophrenie und gegen manisch-depressives Irresein und andere mehr funktionelle Erkrankungen des Gehirns sprechen.

Wenn die Ergebnisse auch nur gering sind, so zeigen sie doch, daß zum mindesten bei einzelnen Schizophrenien serologisch wichtige Befunde vorhanden sein können, selbst wenn uns die Erklärung dazu heute noch fehlt. Jedenfalls

handelt es sich nicht um Zufallsbefunde oder Kunstprodukte (Schmitt). Für die Erscheinungsformen der Schizophrenie kommen sicherlich verschiedene ätiologische Momente in Frage, die ihrerseits auf bestimmte Teile des Gehirns wirken, wodurch der bekannte Symptomkomplex der Schizophrenie hervorgerufen wird. Eine Aufklärung, weshalb bei gleichem klinischen Bild verschiedene Liquorbefunde auftreten, könnte nur durch Serienuntersuchungen und durch genaues Studium der einzelnen Befunde gegeben werden.

Die Liquorveränderungen bei der Epilepsie sind weitgehend von der Form der Epilepsie und dem jeweiligen Stadium abhängig. Finden sich schwere Veränderungen des Liquors, so müssen wir schwere cerebral-organische Schädigungen annehmen, deren Folge die Epilepsie sein kann, andererseits kann jeglicher pathologischer Liquorbefund fehlen, so daß die Epilepsie auftritt als Zeichen einer mehr funktionellen Schädigung. Im Intervall scheint der Zuckergehalt des Liquors gesteigert zu sein (Patterson und Lewi). Geht in schweren Fällen eine Epilepsie mit faßbaren Gehirnveränderungen einher, deren Ausdruck eine Eiweißvermehrung ist, so ist in demselben Maße mit dem Auftreten von Goldsolkurven zu rechnen. V. Thurzo beobachtete bei 40% seiner Epilepsiefälle „Lueskurven" und Kurven ähnlichen Typs. In der Mehrzahl der Fälle finden jedoch alle Autoren einen normalen Liquor (Schmitt, Kafka). Nur bei 20% erhielt Demme Abweichungen, wobei sich die Eiweißvermehrung zuerst zeigte. Die Zellzahlen erreichten oft die obere Grenze des Normalen (8 bis 10/3 Zellen im cmm, Demme). Beobachtet man bei einer Epilepsie höhere Eiweiß- oder Zellwerte, so muß stets der dringende Verdacht ausgesprochen werden, daß es sich nicht um eine genuine, sondern um eine symptomatische Epilepsie bei einer anderen organischen Gehirnerkrankung handelt.

Unser Material umfaßt 31 Fälle von Epilepsie. Eine Eiweißvermehrung ergab sich bei 16,1%, als Maximalwert erhielten wir einmal 5 Teilstriche (Nissl). Die Zellzahl war bei 25,8% erhöht, hier konnten wir die Beobachtung von Demme bestätigen, daß sich die Zellwerte häufig an der oberen Grenze der Norm befinden. Denn 75% unserer Fälle mit erhöhten Zellwerten wiesen 8 bis 15/3 Zellen im cmm auf. Eine kleine, uncharakteristische Goldsolzacke, deren Flockungstief bei 1 : 80 bis ins Violette ragte, ließ sich bei

19,7 % darstellen, dabei war fast stets erhöhter Eiweißgehalt nachweisbar. Zuckeruntersuchungen wurden bei 3 Liquoren durchgeführt, einmal war der Wert auf 94 mg % gesteigert, was immerhin auffällig ist. Negative Befunde, sowohl was die Zell- und Eiweißwerte als auch den Ausfall der Goldsolreaktion betrifft, ergaben sich bei 39 % unserer Fälle.

Zusammenfassung:

Bei der Vielseitigkeit der anatomischen und serologischen Veränderungen bei organischen Gehirnerkrankungen, bei den mannigfaltigen Reaktionsformen des Organismus auf irgendeine Noxe, wird man für die erwähnten Affektionen kaum ein gesetzmäßiges Verhalten des Liquors erwarten dürfen. Trotzdem ließen sich eine Reihe von charakteristischen Liquorveränderungen feststellen, die für die Diagnose dieser Schädigungen große Bedeutung besitzen, so daß wir in vielen Fällen unabhängig vom klinischen Bild eine einigermaßen sichere Diagnose zu stellen vermögen.

Bei der Encephalitis epidemica findet sich fast regelmäßig eine Zuckererhöhung und eine positive Goldsolreaktion wechselnden Grades, die Eiweißsteigerung bleibt meist etwas geringer als die Zellerhöhung, beides ist aber in einem großen Prozentsatz der Fälle vorhanden.

Für die Multiple Sklerose, als einer wahrscheinlich chronisch-entzündlichen Erkrankung des Zentralnervensystems ergab sich:

1. eine deutliche Goldsolkurve, die bei 26 % sogar ein „Paralyseprofil" annimmt,
2. eine Zellvermehrung, bei 50 % über 15/3 Zellen im cmm, die aber nur in Ausnahmefällen so stark ist wie bei der Paralyse oder Meningitis,
3. eine Eiweißvermehrung, die meist nicht dem Grade der Zellvermehrung entspricht.
4. in einigen Fällen eine mäßige Zuckererhöhung.

Dagegen ist für den Tumor cerebri eine stärkere Eiweißvermehrung bei geringer Pleocytose bezeichnend. Goldsolkurven vom „Rechtstyp" treten bei 20 % auf. Sehr häufig sind auch „Linkskurven" vorhanden. Besondere Bedeutung für die Tumordiagnose hat der Zuckerwert, der sich bei 65 % als erhöht erweist.

Bei der cerebralen Arteriosklerose trifft man am häufigsten eine Zell- und Eiweißvermehrung mäßigen Grades an, bei etwa 20 bis 25% der Fälle; Goldsolkurven imponieren zum Teil als „Rechtskurven", reichen jedoch nur selten so tief wie beim Tumor.

Aus dem Liquorbefunde bei einer vorangegangenen Hirnblutung kann man mit einiger Sicherheit sagen, ob die Blutung das Liquorsystem in Mitleidenschaft gezogen hat und wie groß der Umfang der Blutung ist.

Für die Schizophrenie gibt es bisher keinen einheitlichen Befund, da noch keine Reihenuntersuchungen vorgenommen wurden. Immerhin findet sich bei 61% eine geringe Pleocytose, bei 10,3% eine leichte Eiweißvermehrung. Besonders hervorzuheben ist, daß wir in Uebereinstimmung mit Kafka bei einigen Fällen einen auffallend geringen Eiweißgehalt des Liquors feststellten, ohne dafür eine Erklärung zu haben. In einem sicheren Fall von Schizophrenie erhielten wir eine angedeutete „Paralysekurve", im allgemeinen waren sonst die Ergebnisse bei der Goldsolreaktion und der Zuckerbestimmung noch unbefriedigend, da sie zu wenig von der Norm abwichen.

Aehnlich in Bezug auf ihre Verwertbarkeit für die Differentialdiagnose sind die Befunde bei der Epilepsie. Bei 16,1% der Fälle ließ sich eine geringe Eiweißvermehrung nachweisen, wobei in gleichem Maße kleine Goldsolzacken im Anfangsteil auftraten. Eigentümlich verhielt sich die Zellzahl in einer Reihe von Fällen, bei 75% der Fälle mit erhöhter Zellzahl stellten wir 8 bis 15/3 Zellen im cmm fest, was der oberen Grenze des Physiologischen entspricht. Der Zuckergehalt ist gelegentlich gesteigert.

Um bei den beiden letztgenannten Erkrankungen zu einem guten Ergebnis über die vorkommenden Liquorveränderungen zu gelangen, wäre es erforderlich, ein größeres Material von Schizophrenen und Epileptikern zu untersuchen, was aber aus ärztlichen Gründen unmöglich ist.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. E. Kretschmer für die Ueberlassung des Themas und die gewährte Hilfe zu danken, ebenso Herrn Dozent Dr. K. Westphal.

Literatur.

1. Ambrus, J.: Die Differenzierung zwischen Meningismus und Meningitiden im Kindesalter mit Hilfe der Liquorveränderungen. Jahrb. f. Kinderh. 106, 56, 351—359 (1924).
2. Blum, K.: Ueber den Zuckergehalt des Liquor cerebrospinalis bei den Erkrankungen des ZNS. Deutsche Ztschr. f. Nervenh. B. 92, 132 (1926).
3. Demme: Die Liquordiagnostik in Klinik und Praxis. München 1935.
4. Eskuchen, K.: Zur Liquordiagnostik der Multiplen Sklerose. Deutsche Med. Wchschr. 51, 1698 (1922).
   Der Lipuor cerebrospinalis bei Encephalitis epidemica. Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 76, 5, 568 (1922).
5. Golant-Ratner: Die Goldsolreaktion bei Dementia praecox. Münch. Med. Wchschr. 71, 1128 (1924).
6. Greenfield-Carmichael: The cerebrospinal fluid in clinical diagnosis. London 1925.
7. Haug, K.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Frage der Beziehung zwischen Goldsolreaktion, Zellzahl und Eiweißrelation nach Kafka im Liquor cerebrospinalis. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. B, 149.
8. Kafka, V.: Die Cerebrospinalflüssigkeit, Leipzig 1930.
   Kolloidreaktionen im Liquor cerebrospinalis. Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 74, 259 (1921).
   Serologie der Geisteskrankheiten. Handb. der Geisteskrankheiten, 3. B. 218.
   Der Liquor der Schizophrenen. Psych. neur. Wchsch. XXX, 23 (1928).
9. Kaltenbach, H.: Beiträge zur Liquoranalyse der Dementia praecox. Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 98, 651 (1925).
   Liquoranalysen bei Paralytikern. Aerztl. Verein Hamburg, Sitzung vom 8. Juli 1924.
10. Lange: Die Ausflockung kolloidalen Goldes durch Cerebrospinalflüssigkeit bei syphilitischen Affektionen des CNS. Ztschr. f. Chemotherapie 1, 1 (1912).
11. Leitner: Die kolloidale Paraffinreaktion im Liquor (Kafka). Arch. f. Psych. u. Nervenkrh. 85, 5, 698 (1928).
12. Nonne-Apelt: Ueber Lymphocytose und Globulinuntersuchung der Spinalflüssigkeit bei organischen Nervenkrankheiten. Neurol. Zentralblatt, 181 (1908).

13. Picht, E.: Das serologische Verhalten des Liquors bei der Multiplen Sklerose unter besonderer Berücksichtigung der Kolloidreaktionen. Arch. f. Psych. u. Neur. B. 102, 340—148.
14. Plaut, F.: Die diagnostische Bedeutung der „Paralysekurven" der Kolloidreaktionen im Liquor für die nichtsyphilitischen Prozesse des Nervensystems. Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. B. 151, 89 (1934).
15. Ravaut und Boyer: Presse med. B. 28, 42 (1920).
16. Schmitt, W.: Kolloidreaktionen der Rückenmarksflüssigkeit. Dresden und Leipzig 1932.
17. Steiner, B.: Ueber die diagnostische Bedeutung des Zuckergehaltes des Liquor cerebrospinalis Orvosi Hetilap, Jg. 67, No. 7, 73—76 (1923).
18. Stern und Pönsgen: Der Wert der Mastixreaktion unter den Kolloidreaktionen im Liquor cerebrospinalis. Berl. Klin. Wchschr. 57, 634.
19. Sternberg: Der Liquorbefund bei der Multiplen Sklerose. Mon.-Schr. f. Psych. u. Neur. 70, 6, 370 (1928).
20. v. Thurzo: Die Goldsolreaktion bei einigen Nervenkrankheiten und endogenen Psychosen. Ref. Neur. Zbl. 41, 289 (1925).

Lebenslauf.

Als 3. Kind des evangelischen Strafanstaltsoberlehrers August Hillebrand und seiner Frau Luise, geb. Roos, wurde ich, Waldemar Hillebrand am 30. August 1911 in Lüttringhausen (Rheinland) geboren. Nach 4 jährigem Besuch der dortigen Volksschule kam ich Ostern 1921 auf das Reformrealgymnasium in Lennep, wo ich Ostern 1930 mein Abiturientenexamen ablegte. Zum Studium der Medizin schrieb ich mich zunächst für 2 Semester in Bonn ein, zog dann bis zu meinem Physikum im Sommer 1932 nach Kiel. Für die nächsten beiden Semester siedelte ich nach Marburg über, wo ich am 21. Dezember 1935, nachdem ich zwischendurch für 2 Semester in München studiert hatte, mein ärztliches Staatsexamen bestand. Vom 6. Januar 1936 bis zum 31. Mai 1936 war ich an der Universitäts-Nervenklinik zu Marburg als Medizinalpraktikant tätig, seit dem 1. Juni 1936 arbeitete ich auf der Inneren Abteilung der Städtischen Krankenanstalten in Wuppertal-Barmen.

Meine akademischen Lehrer waren in Bonn: Fitting, Konen, Pfeiffer, Reichensperger, Sobotta und Stöhr.

In Kiel: Aichel, Benninghoff, Goerttler, Höber, Kleinfeller, Mond, Netter und Spanner.

In Marburg: Baur, Dittler, Eimer, Enke, Freudenberg, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Mauz, Naujocks, Nauck, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schrader, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé und Wiedhopf.

In München: Borst, Bumke, Eymer, Eisenreich, Groll, Groth, Kisskalt, Lange, Lebsche, Lexer, von Pfaundler, von Romberg, von Seuffert, Wessely und von Zumbusch.